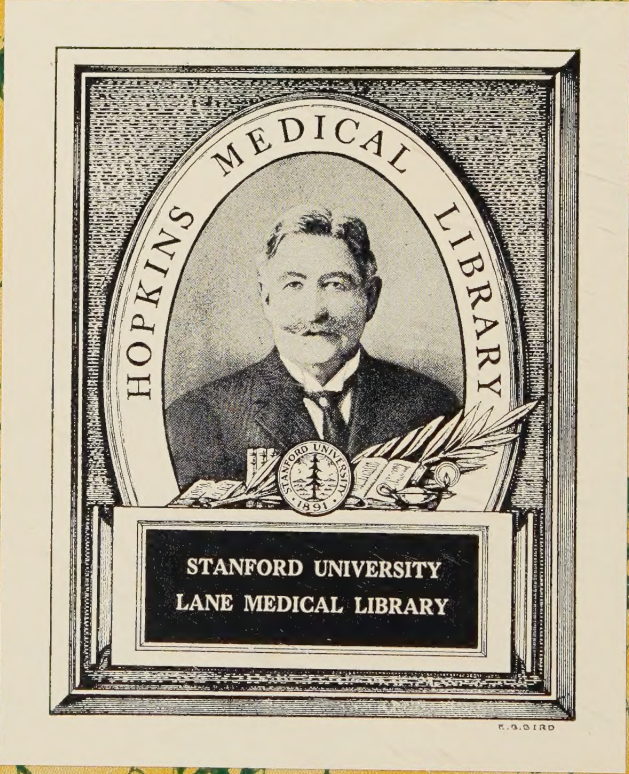




E. G. GORD

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

1122

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guillaume MEZGER

Né le 8 Septembre 1930, à PARIS (XVI^e)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS

DE RACHITISME "VITAMINO-RESISTANT"

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI^e

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guillaume MEZGER

Né le 8 septembre 1930 à PARIS
(XVI°)

--:

Présentée et soutenue publiquement
le

--:

A PROPOS D'UN CAS DE
RACHITISME "VITAMINO-RESISTANT"

--:

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

--:

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
 BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
 DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
 HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
 LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
 MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
 VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDÉ-
 LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

M.M.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Jariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (E)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) (GOUYGOU (Ch)m.conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G) (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (Le MINOR (L) (TOURNIER (P)
Bactériologie	(BAULIEU (Et)m.conf. (BOURILLON (R) (CARTIER (P) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P) (KRUIH (J) (JEROME (H)
Biochimie médicale	(PLAS -(F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	(BOIRON (M) (DENOIX (P) (MATHE (G) (SELIGMANN (M) (CIVATTE (J) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (BESSIS (M) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (DUHAMEL (G) (COUJARD (R)pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (BESANÇON (F) (CORNET (A) (BOYER (J)pr.s.ch. (BLANCHER (G) (CORRE-HURST (Mme L) (SAPIN-JALOUSTRE (H) (BASTIN (R) (DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

MM.

Médecine légale	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	(ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
	(MORIN (P)
Obstétrique	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophthalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
	(DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	(PIALOUX (P)
	(GOLVAN (Y)
Parasitologie	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl.de)
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale.....	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie expérimentale..	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.	
Pédiatrie-Puériculture	(	MOZZICÓNACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J) BOISSIER (J) LECHAT (P) BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J) CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLEPIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBLANA (M)m.conf. KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P) PICHOT (P) DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J) DELBARRE (F) CERNEA (P) CHAPUT(Mme A)m.c.agr. GRELLET (M) CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J) AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)
Pharmacologie	(	
Physiologie	(	
Physique médicale	(	
Pneumo-phtisiologie	(	
Psychiatrie	(	
Psychiatrie infantile	(	
Rhumatologie	(	
Stomatologie	(	
Thérapeutique	(	
Urologie	(	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM. DEBEYRE (J)
----------	--------------------

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

A mes Parents

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale et de
Clinique Médicale à la Faculté de
Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

A Monsieur le Professeur MOREAU
A Monsieur le Professeur J. QUÉNU
A Monsieur le Professeur COSTE
A Monsieur le Professeur BAUMANN
A Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN
A Monsieur le Docteur WEISSMAN NETTER
A Monsieur le Docteur AZERAD
A Monsieur le Docteur BOLGERT
A Monsieur le Professeur G. BROUET
A Monsieur le Professeur R. DEBRE
A Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
A Monsieur le Professeur MOLLARET
A Monsieur le Professeur LACOMME
A Monsieur le Professeur G. RENARD
A Monsieur le Professeur AUBRY
A Monsieur le Docteur BLATRIX
A Monsieur le Professeur DELARUE
A Monsieur le Docteur DEPIERRE

A mes Maîtres dans les Hôpitaux du Maroc

A Safi

A Monsieur le Docteur PIETRAPIANA
A Monsieur le Docteur R. GUTH
A Mademoiselle le Docteur S. BOUCAULT
A Monsieur le Docteur ANGELOU
A Monsieur le Docteur CHARIERE

A Tanger

A Monsieur le Docteur HIGUÉ

Qui restera dans ma
mémoire plus qu'un
Médecin-Chef

A Monsieur le Docteur SAENZ
A Monsieur le Docteur COURDEAU
A Monsieur le Docteur NAFFRECHOUX
A Monsieur le Docteur MASINGUE
A Monsieur le Docteur SAGUES

A PROPOS D'UN CAS DE
RACHITISME VITAMINO-RESISTANT

-:-:-:-

AVANT-PROPOS

-:-

La vitaminothérapie dans le rachitisme s'impose immédiatement à l'esprit du praticien, depuis plus d'un demi siècle. De très nombreux enfants ont ainsi pu être soignés et guéris, qui auraient gardé, toute leur vie, des séquelles de cette maladie.

Dès l'instant où se trouva expliquée la pathogénie relativement aisée du rachitisme, la thérapeutique en découla immédiatement, le rachitisme étant, avec la tétanie souvent associée, l'un des syndromes essentiels de la carence en vitamine D.

Mais que le rachitisme devienne vitamino-résistant et tout le problème se trouve reposé.

Toutes les complications peuvent survenir et de redoutables séquelles s'installer. On assistait en spectateur presque impuissant au déroulement d'une maladie dont on connaissait l'évolution.

A propos d'une observation de rachitisme vitamino-résistant, il nous a paru intéressant de souligner ici quelques données actuelles de ce problème.

-:-

CHAPITRE I

-:-

LE RACHITISME DE LA PREMIERE ENFANCE

-:-

"Sur la fréquence actuelle du rachitisme commun de la première enfance", tel est le titre d'un article du Lyon Médical (n°6 du 7 février 1960), dans lequel MM. JEUNE et ISSA jettent un cri d'alarme sur l'insuffisance de la prophylaxie de cette affection par la vitamine D, en particulier dans la région lyonnaise.

Sur 1253 enfants hospitalisés dans le service du Docteur JEUNE, 192, soit 15 p.cent, présentaient des signes radiologiques de rachitisme.

6 enfants seulement avaient été hospitalisés pour ce motif, mais dans la moitié des cas, le diagnostic aurait pu être affirmé par le seul examen clinique.

Paradoxalement, la fréquence en était plus grande chez les enfants nourris au sein, et les auteurs parlent de "fausse sécurité donnée à la mère par l'allaitement maternel qui lui fait trop facilement négliger les compléments de vitamine D nécessaires, tant pendant l'allaitement, que pendant le sevrage".

Ce rachitisme n'est donc plus aujourd'hui

lié à des troubles digestifs, ni à une mauvaise hygiène alimentaire générale, il ne dépend que rarement et partiellement d'affections prolongées.

Pour les auteurs "il se présente comme une carence à l'état pur, une anhélie non compensée par l'administration de vitamines D".

Ils concluent que c'est bien la carence de soleil qui, dans la région lyonnaise, est la cause unique du rachitisme et que "cette carence pourrait être facilement compensée par l'administration de vitamine D".

Or, la plupart des mères ignorent ce besoin fondamental.

Outre cette ignorance, les auteurs donnent comme causes à cette "situation anachronique":

1 - La défaveur des huiles de foie de poissons et le discrédit jeté sur les doses massives de vitamine D ;

2 - La notion inexacte que les jus de fruits largement administrés, couvrent tous les besoins vitaminiques ;

3 - L'usage répandu des produits polyvitaminiques qui n'apportent que des doses insuffisantes de chacune des vitamines et en particulier des vitamines D.

Quoiqu'il en soit il convient avant tout de dépister l'existence du rachitisme. Pour cela, comme pour en suivre l'évolution après traitement, il existe trois moyens d'exploration :

A - La clinique

1°- Par la recherche des déformations osseuses : cranio-tabès, persistance prolongée des fontanelles et des sutures, chapelet costal, déformation thoracique, nouures au niveau des chevilles et des poignets, incurvation diaphysaire.

2°- Par la recherche de manifestations générales : intumescence des organes hémolymphatiques, anémie, état nutritionnel, hypotonie musculaire.

3°- Par la recherche systématique du signe de Chvostek et du signe de Trousseau chez tous les nourrissons admis dans le service.

B - L'étude du syndrome humoral

Par le dosage du calcium et des phosphates plasmatiques, urinaires, fécaux et des phosphatases alcalines.

C - L'étude radiologique

Qui nous permet de préciser le diagnostic et de mettre en évidence les modifications et la rapidité de réparation des lésions.

A noter que la radiographie du poignet, le radius et le cubitus étant particulièrement sensibles à la perturbation phospho-calcique, est un repère excellent pour surveiller l'efficacité de la thérapeutique.

Les auteurs estiment qu'il est nécessaire d'apporter à l'enfant de 500 à 1.000 unités de vitamine D par jour, pour prévenir le rachi-

tisme. Or, au-dessous de 2.000 unités par jour, on ne court absolument aucun risque d'hypervitaminose.

Aussi préconisent-ils :

- Soit "1.000 unités de vitamines D en gouttes, données quotidiennement dès la naissance et jusqu'à la fin du deuxième hiver de l'enfant".
- Soit à 3 mois : 300.000 unités de vitamine D
à 6 mois : 600.000 unités de vitamine D
et ingestion d'une nouvelle dose de 600.000 unités, 3 à 6 mois plus tard, en fonction de la saison".

Ce traitement est en règle toujours parfaitement supporté. Mais, en tenant compte du fait que la vitamine A renforce l'action de la vitamine D et protège le sujet contre les accidents d'hypervitaminose, on peut réaliser ce traitement préventif à l'aide de l'association vitamine A + vitamine D.

Les auteurs terminent en attirant l'attention sur le fait que, si les formes frustes de rachitisme traitées guérissent sans séquelles, les formes graves peuvent entraîner des déformations multiples parmi lesquelles des déformations thoraciques, qui peuvent aggraver une insuffisance respiratoire et porter la responsabilité d'une évolution fatale en cas de broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante. En outre, l'hypocalcémie associée (1/3 des cas) est à l'origine souvent de convulsions graves et parfois mortelles (mort subite du nourrisson observée à la fin de l'hiver et au printemps).

Un effort médical et l'éducation des mères devraient reléguer cette affection "au grenier des maladies historiques".

CHAPITRE II

--

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA VITAMINE D DANS LE RACHITISME

--

La vitamine D, vitamine liposoluble, joue un rôle capital dans la physiopathologie du rachitisme.

Pour mieux comprendre ce rôle nous envisagerons d'abord quelle est la nature de la vitamine D, puis comment sa carence explique l'apparition de cette ostéodystrophie.

A - La vitamine D n'est pas unique. Il en existe plusieurs types chimiques dont l'importance n'est pas identique.

Toutes sont des stérols. Les vitamines D proviennent de stérols inactifs dont la structure moléculaire est modifiée par les rayons ultra-violets. Ainsi sont synthétisées naturellement les vitamines D.

Au moins dix composés différents ont pu être identifiés avec des propriétés antirachitiques. Cinq d'entre eux sont bien caractérisés chimiquement.

La vitamine D1 est un mélange de lumistérol et de calciférol. De ce fait, on ne peut la

considérer comme une véritable vitamine.

La vitamine D2 ou calciférol dérive de l'ergostérol.

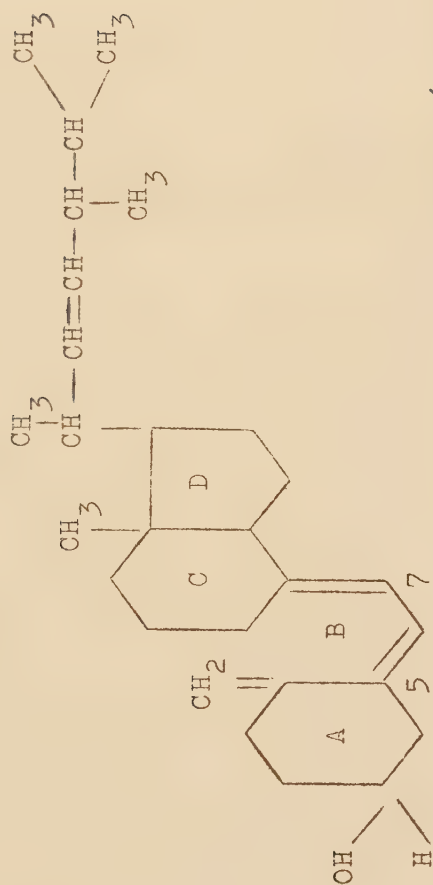
La vitamine D3, dérive du 7-déhydrocholestérol. L'homme peut en faire la synthèse par irradiation ultra-violette.

La vitamine D4 est formée aux dépens du 22-déhydroergostérol.

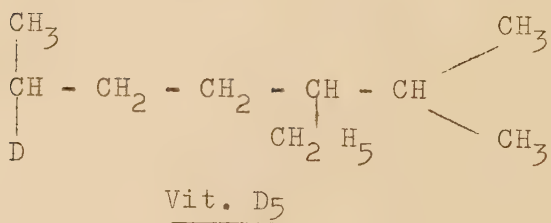
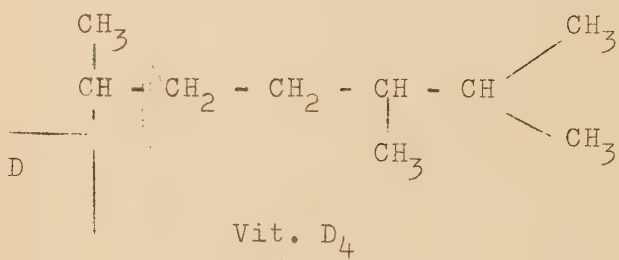
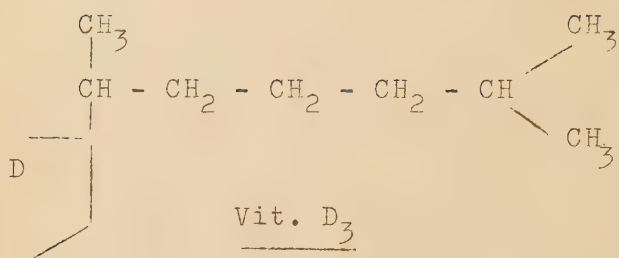
La vitamine D5 enfin dérive du 7-déhydrositostérol.

La transformation du stérol inactif en vitamine se fait dans tous les cas de la même façon. Il y a ouverture du cycle B. Les deux vitamines les plus importantes sont les vitamines D2 et D3.

Les formules de ces vitamines sont les suivantes. Pour simplifier, nous ne donnerons qu'une seule fois la formule complète de l'une d'elles. En effet, pour toutes, le cycle stéranique est identique et seules les chaînes latérales diffèrent.



CALCIFEROL (Vitamin D₂)



L'unité internationale de vitamine D est représentée par 0,025 gammas de vitamine D₂ cristallisée.

Il n'existe pas de méthode pratique de dosage. On utilise habituellement une méthode biologique basée sur la prévention ou le traitement du rachitisme expérimental du Rat.

Les besoins en vitamine D sont différents selon l'âge et les conditions.

Chez les nourrissons normaux au sein, les besoins sont selon les auteurs, de 400 à 800 U.I.

Chez un nourrisson nourri artificiellement les besoins sont de 2.000 à 4.000 U.I.

Chez l'adulte et le grand enfant, les besoins sont de 400 U.I. par jour.

La vitamine D est peu répandue dans la nature. Les aliments qui en contiennent le plus sont les huiles de foie de thon, de fletan et de morue. Certains poissons de mer en contiennent beaucoup : le thon, le hareng, la sardine.

On trouve encore de la vitamine D, mais en quantité moindre, dans le jaune d'oeuf, le foie de boeuf, le ris de veau, le foie de porc, la crème fraîche.

B - La vitamine D naturelle est en général absorbée dans l'alimentation sous forme d'esters. Comme elle est liposoluble, la présence de bile est indispensable pour son absorption.

La formation cutanée de la vitamine D pose un problème très spécial. Les radiations ultra-violettes ne pénètrent l'épiderme que sur une profondeur de 2 mm. C'est donc dans les couches très superficielles de ce dernier que se fait la synthèse de la vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol.

Tableau de la concentration
de la vitamine D

(en unité internationale) pour 100 g de
certains aliments. (D'après J. PAUPE)

Huile de foie de thon	1.600.000 à 25.000.000
Huile de foie de flétan	20.000 à 400.000
Huile de foie de morue	8.000 à 30.000
Thon	2.400
Hareng	1.600
Sardine	1.400
Jaune d'oeuf	200 à 300
Foie de boeuf	200
Ris de veau	120
Foie de porc	80
Oeuf entier	80
Crème fraîche	40
Germe de blé	28
Foie de veau	20
Lait de ferme (été)	2,4 à 3,8
Lait de ferme (hiver)	0,3 à 1,7

C - Mécanisme d'action de la vitamine D :
Le mécanisme intime du mode d'action de la vitamine D est très complexe.

Sur le plan physio-pathologique, il convient de préciser quelques données.

Il est certain que l'on est en droit de considérer la vitamine D comme le facteur anti-rachitique princeps.

L'avitaminose D provoque fatalement chez les nourrissons un rachitisme et chez le sujet âgé une ostéomalacie.

Expérimentalement, pour faire apparaître un rachitisme chez l'animal, la carence en vitamine D ne suffit pas. Il est indispensable d'y associer un déséquilibre de l'apport phosphocalcique et de maintenir les animaux d'expérience à l'obscurité.

On peut se demander si chez l'homme il ne se produit pas un phénomène identique, c'est-à-dire que la vitamine D ne joue qu'un rôle accessoire et non comme on pense le rôle primordial. L'absence ou l'insuffisance de vitamine D empêcherait la correction d'un déséquilibre minéral phospho-calcique, dont elle ne serait pas responsable.

La vitamine D agit, lorsqu'elle est administrée chez un rachitique, sur plusieurs points de l'organisme à la fois.

La vitamine D, schématiquement, a quatre points d'action importants :

- action sur l'intestin,
- action sur le rein,
- action sur le tissu osseux,
- action générale sur les tissus.

I°- L'ACTION DE LA VITAMINE D SUR L'INTESTIN

La vitamine D agit sur l'absorption intestinale du calcium. Ce fait est anciennement connu.

De plus, l'abaissement du taux des phosphates des selles au cours du traitement du rachitisme est toujours très net.

L'absorption phospho-calcique se ferait surtout dans la portion initiale de l'intestin, duodénum et premières anses jéjunales.

D'autre part, il semble que cette action favorable sur l'absorption intestinale du calcium serait liée à l'augmentation de la solubilité du calcium par suite de phénomènes d'acidification locale. La vitamine D pourrait aussi jouer un rôle direct dans le passage trans-intestinal du calcium.

L'augmentation de l'absorption intestinale des phosphates paraît par contre plus difficile à préciser. L'action directe de la vitamine est discutée. Beaucoup rejettent cette hypothèse : il semble que cette action soit directement liée à l'apport calcique.

Chez l'animal, on a démontré qu'avec un régime sans calcium l'absorption des phosphates est absolument indépendante de l'apport de vitamine D.

Au total, il apparaît que l'action de la vitamine D sur l'absorption intestinale directe du calcium et sur l'absorption intestinale indirecte des phosphates représente, semble-t-il, un des principaux aspects de sa physiologie.

2° - L'ACTION DE LA VITAMINE D SUR LE PARENCHYME RENAL

L'administration de vitamine D fait augmenter le taux de la phosphaturie.

HARRISON pense que la vitamine D agit sur le tubule,

D'autres pensent, au contraire, que la vitamine D pourrait augmenter la filtration glomérulaire des phosphates.

La vitamine D paraît, comme la parathormone, diminuer la réabsorption tubulaire des phosphates.

Le mécanisme de cette inhibition est très complexe et mal élucidé. HARRISON évoque la possibilité d'un rôle joué par les citrates. Pour cet auteur, le métabolisme de l'acide citrique semble représenter le dénominateur commun reliant la régulation du pH urinaire augmenté par la vitamine D, et l'élimination des citrates et des phosphates, eux aussi augmentés par la vitamine D.

3° - ACTION DE LA VITAMINE D SUR L'OS

Ce rôle de la vitamine D est moins admis. Expérimentalement, on le met en évidence chez l'animal.

Des animaux rachitiques, traités par la vitamine D et recevant du calcium par voie veineuse, accumulent dans leur tissu osseux deux fois plus de calcium que les témoins sans vitamine D.

Sur le plan histologique, les cellules car-

tilagineuses anormales disparaissent au contact de la diaphyse et la fixation du phosphore et du calcium augmente considérablement. Le mécanisme de cette action sur l'os consisterait principalement en une transformation du phosphore organique en phosphore inorganique, seul capable d'être utilisé dans la synthèse de l'os.

Ces données expérimentales sont peut-être applicables à l'homme.

4°- ACTION DE LA VITAMINE D SUR LES TISSUS

En dehors des trois organes-cibles, intestin rein et os, sur lesquels agit la vitamine D, il existe d'autres voies de métabolisme mal connues.

La vitamine D jouerait un rôle important dans la libération de l'acide phosphorique à partir des lipides tissulaires. Elle agirait ainsi dans les mécanismes de phosphorylation et dans le métabolisme du phosphore dans ses relations avec la physiologie du muscle. Cette dernière action explique peut-être le syndrome musculaire du rachitisme.

On attribue encore à la vitamine D une fonction dans l'accélération de divers processus d'acidification enzymatique. Elle jouerait un rôle très important dans l'activation des phosphates et des enzymes de la respiration tissulaire et glycolyse.

Au total, la physiologie de la vitamine D demeure encore très complexe.

CHAPITRE III

-:-

UNE OBSERVATION DE RACHITISME VITAMINO - RESISTANT

-:-

En étudiant, d'une part, la physio-pathologie du rachitisme et, d'autre part, les propriétés et le mécanisme d'action de la vitamine D, on ne peut que conclure à la perfection de la vitaminothérapie. Logiquement elle s'impose. En pratique, elle donne de remarquables et spectaculaires résultats. C'est la thérapeutique élective, reconnue et efficace. Cependant, dans de rares cas, il peut arriver que le rachitisme soit vitamino-résistant, ainsi pour le jeune Thierry R...

Thierry R... est né le 10 janvier 1954 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux, pesant 2,750 kg. Il est le 3e enfant d'une fratrie de 4. Les deux soeurs, le frère et les parents sont bien portants. La taille de tous les membres de la famille, y compris les grands-parents, est au-dessous de la moyenne (-10 p.cent), mais on ne signale pas d'ostéopathie dans la famille.

Son éveil psychomoteur aurait été lent et la marche a débuté à 18 mois. On aurait noté des signes de rachitisme à l'âge de 2 ans.

Pendant le 4^e semestre de la vie, l'enfant reçoit 1.600.000 U.I. (40 mg) de vitamine D par la bouche, sous différentes formes.

Au début de sa 3^e année, des signes importants de rachitisme atteignant le thorax et les membres inférieurs sont notés pour la première fois et font décider deux séjours successifs à Berck, de 4 à 8 mois. Outre l'héliothérapie, il reçoit de la vitamine D (dose non précisée). A la fin de son séjour (août 1958), il n'y a pas d'amélioration du rachitisme.

A l'âge de 4 ans et 9 mois (4 octobre 1958), il est hospitalisé dans le service. Il mesure 77 cm (-28 p.cent) et pèse 10,350 (+1p.cent). Il ne peut plus marcher, mais parvient à se tenir debout avec appui. L'hypotonie musculaire est importante et il s'y associe un certain degré de rétraction tendineuse rendant impossible l'extension complète des membres inférieurs.

Il présente des déformations considérables : le front est haut et large, la tête paraît volumineuse avec un périmètre crânien de 50 cm, le thorax est évasé et on palpe aisément le chapelet costal ; les membres sont courts grêles et incurvés avec d'importants bourrelets épiphysaires. Plusieurs dents sont cariées.

L'étude radiologique du squelette découvre un rachitisme évident : transparence osseuse augmentée avec une trame grossière, points d'ossification irréguliers et peu visibles, métaphyses élargies et déformées en cupule, ligne d'ossification frangée. Les points d'ossification visibles correspondent à un

âge de 2 ans. Les os des membres sont légèrement incurvés. On y voit des traits de fractures dont certains sont incomplets.

L'étude biochimique est résumée dans le tableau synoptique suivant :

A - Métabolisme phospho-calcique

Plasma

- Ca : mg/l : 92
- P : mg/l : 21-26
- Phosphatases alcalines : 9,6 UB
- | | | | |
|----|---------|---|---------------|
| Ca | Howland | : | 1 932 - 2 392 |
| P | Kramer | : | |

Urines

- Ca : mg/kg/24 h : 0,4 - 1,4
- P : mg/kg/24 h : 15 - 50
- Clearance P/ml/min. : 15-29

B - Hématologie

- G.R. 4.380.000
- Hémoglobine 68 p.cent
- Valeur globulaire 0,76
- Globules blancs 8.400
- Polynucléaires
 - neutrophiles 61 p.cent
 - éosinophiles 6 p.cent
 - basophiles 1 p.cent
- Lymphocytes 24
- Monocytes 8

C - Métabolisme hydro-électrolytique

Plasma

- Cl mEq %/oo 97
- CO₃ H mEq %/oo 20

- Protides mEq ‰ 17
- Na mEq ‰ 137
- K mEq ‰ 4,4
- Bases totales mEq. 144

Urines

- Volume ml/24 h 300
- pH 7
- Cl mEq./24 h 49
- CO₃ H mEq/24 h 6,2
- Na mEq/24 h 57
- K mEq/24 h 35,9
- NH₄ mEq/24 h 67,8

D - Fonctions rénales

Diurèse 300

Culot urinaire N

Compte d'Addis N

Albumine 0

Urée plasmatique 0,30

Clearances	Urée	} normales
	Créatinine	
	P.S.P.	

Epreuve de concentration-dilution

1.001 - 1.028

U.I.V. N

Amino-acidurie ++

Sucre 0

E - Chromatographie sur papier des acides aminés urinaires

Acide cystéique	0
Acide aspartique	0
Acide glutamique	traces
Glycine	++
Sérine	±
Taurine	±
Alanine	±

Glutamine	+	
Thréonine	0	
Histidine	+	
A- P amino-iso-butyrique	0	
Méthyl-histidine	0	
Lysine	traces	
Arginine	0	
Valine	0	
Leucine-isoleucine	traces	
Ethanolamine	0	
Phénylalanine	0	
Tyrosine	traces	
Méthionine	0	
Cystine	0	
Tryptophane	0	
Ornithine	0	

F - Epreuve d'acidification urinaire

Avant :

pH	6,4 - 7,4
NH	
mEq/24 h/m2	20-35
CO ₃ H	
mEq/24 h/m2	2-17
Cl	
mEq/24 h/m2	44-105
Na	
mEq/24 h/m2	

Pendant :

pH	minimum 4,8
NH	maximum 77
mEq/24 h/m2	77
CO ₃ H	minimum
mEq/24 h/m2	0
Cl	maximum
mEq/14 h/m2	120

Na maximum
mEq/24 h/m² 110

Dose :

NH₄Cl = 4 g/24 h
Cl = 200 mEq/m²/24
Surface corporelle m² 0,45

L'examen hématologique et l'ionogramme sanguin sont normaux. La calcémie est normale (92 mg/l), mais la phosphatémie est basse (21 mg/l). Les phosphatases alcalines sont peu altérées (9,6 U.B.). La calciurie est basse (0,4 à 1 mg/kg/24 h). Les clearances des phosphates varient de 15,9 à 29,6 ml/min/1,73 m².

En dehors d'une hyperamino-acidurie modérée, il n'y a pas d'altération globale de la fonction rénale.

Une épreuve de perfusion calcique est pratiquée à la dose de 13 mg de Ca/kg en 3 heures. Elle n'entraîne pas de diminution nette de la phosphaturie.

L'étude de la fonction digestive ne décèle pas d'anomalies : absence de stéatorrhée, test au lipiodol épreuve de surcharge à l'huile d'olive et hyperglycémie provoquée sont normaux. Les lipides plasmatiques sont à 5,50 g et le cholestérol à 1,35 g.

La recherche de cystine dans la cornée est négative.

Le 5 janvier 1959 le traitement débute par 32.000 U.I. de vitamine D₂ per os par jour et 600.000 U.I. de vitamine D₃ lui sont administrées par voie intramusculaire tous

les 10 jours (2,3 mg par jour en moyenne).

Le 25 avril après avoir reçu au total une dose de 12 millions d'unités (300 mg) de vitamine D, la calcémie est normale à 3,6 mg/kg/24 h ; la phosphaturie persiste à 21 mg/kg/24 h ; la clearance des phosphates est de 14,7 ml/min/1,73 m².

Les radiographies décèlent un début de guérison : la densité osseuse augmente, le contour des épiphyses est plus net.

Le traitement est alors continué à raison de 32.000 U.I. de vitamine D₂ par jour et une ampoule de 600.000 U.I. de D₃ per os lui est donnée chaque semaine (2,85 mg/jour).

Le 3 juillet 1959 il sort du service. En huit mois, l'enfant a notablement grandi : de 78 cm (-28 p.cent) il atteint 84,5 cm (-25 p.cent) ; son poids est de 12,200 kg (normal). Son état général est bon, les radiographies montrent un rachitisme pratiquement guéri. La calcémie est à 99 mg/l, la phosphatémie est à 44 mg/l, les phosphatases alcalines à 9,4 U.B. Il a reçu au total 20 millions d'unités de vitamine D en 6 mois (500 mg).

Le traitement est alors arrêté sous surveillance de la calcémie et de la phosphatémie.

Le 2 février 1960 il a 6 ans, mesure 88,5 cm (-23 p.cent) et pèse 12,900 kg (normal). Il marche. On note cependant encore une légère hypotonie musculo-ligamentaire, un petit chapelet costal, une ensel-

lure lombaire et un genu varum bilatéral. Les voûtes plantaires sont affaissées. Radiologiquement, la guérison osseuse persiste mais les courbures diaphysaires n'ont pas tendance à se corriger.

Une épreuve de perfusion calcique (13 mg/kg/3 h) entraîne une faible augmentation de la calcurie et une légère diminution de la phosphaturie.

Devant la chute de la phosphatémie à 30 mg/l, le traitement est repris. Il consiste en 32.000 U.I. de vitamine D2 par jour, puis après 12 jours, on y ajoute une ampoule de 600.000 U.I. de vitamine D3 per os tous les 5 jours.

Le 25 mai 1960 la phosphatémie est remontée à 55 mg/l et la calcémie est à 103 mg/l. Les phosphatases alcalines sont à 5,5 U.B.

Il a reçu jusqu'alors un total de 34 millions (850 mg) d'unités de vitamines D en 1 an $\frac{1}{4}$.

Le 29 septembre 1960 l'enfant présente des symptômes d'intoxication à la vitamine D : il est amaigri, assoiffé, déshydraté, fatigué, anorexique. Il a des vomissements fréquents. Il pèse 11,500 kg (chute de 1,500 kg en 4 mois).

La calcémie est de 116 mg/l, la phosphatémie de 45 mg/l et les phosphatases alcalines de 1,5 U.B.

Il existe des signes francs d'insuffisance rénale, caractérisée par une urée sanguine à

0,80 g/l, une clearance de l'urée à 16,6 ml/min/1,73 m² et une clearance de la créatinine à 32 ml/min/1,73 m². Le pourcentage d'excrétion de la P.S.P. est de 18 p. cent à la 70^e minute. Il existe une isothénurie (1005-1010). La chromatographie des acides aminés est normale.

Le traitement est alors interrompu pendant 3 semaines et, devant l'amélioration clinique et la reprise pondérale, il est repris à faible dose : 24.000 U.I. de vitamine D₂ par jour.

Le 7 décembre 1960 la calcémie est à 97 mg/l ; la phosphatémie à 34 mg/l et les phosphatases alcalines sont à 9,3 U.B.

Durant toute l'année 1960, le même traitement est continué, sans changement notable de l'état clinique, ni des constantes biologiques.

Le 19 mars 1961, il a 7 ans, mesure 99 cm (-20 p.cent) et pèse 17,400 kg (+15 p.cent). Le genu valgum et l'ensellure lombaire persistent. Les tibias sont bien redressés, l'incurvation fémorale est améliorée, les voûtes plantaires sont presque normales.

La calcémie est à 85 mg/l, la phosphatémie à 25 mg/l et les phosphatases alcalines à 11 U.B.

L'examen radiologique montre une densité osseuse satisfaisante. Les déformations des fémurs avec col raccourci, la tête aplatie et coxa vara bilatérale persistent.

Au cours de l'année 1962, le traitement d'entretien est poursuivi à la dose de 32.000 U.I./jour (0,8 mg/jour) sans incident notable.

Le 2 juillet 1963 à 9 ans $\frac{1}{2}$, il mesure 107 cm (-17 p.cent) et pèse 19,70 kg (+ 7 p.cent).

La calcémie est à 92 mg/l et la phosphatémie à 31 mg/l. Les phosphatases alcalines sont à 10,5 U.B.

La calciurie est de 4,2 mg/kg/24 h. La phosphaturie est de 15 mg/kg/24 h.

Le traitement d'entretien est légèrement renforcé : 48.000 U.B.

RESUME

Rachitisme vitamino-résistant ayant débuté à l'âge de 2 ans, associé à un nanisme important et à une hypotonie. Le début de guérison s'amorce après une dose totale de 300 mg de vitamine D. Une minéralisation satisfaisante est obtenue après 520 mg. La stabilisation se maintient depuis 2 ans $\frac{1}{2}$, avec une dose journalière de 24.000 à 48.000 U.I de vitamine D. Ce qui est énorme par rapport aux traitements habituels.

CHAPITRE IV

--

ETUDE DU TRAITEMENT ET DE SES RESULTATS DANS DES CAS ANALOGUES

--

a) PRODUITS UTILISES

La vitamine D a eu jusqu'ici la préférence de la plupart des auteurs. Ceci s'explique par des arguments expérimentaux montrant la plus grande action antirachitique des vitamines D3 surtout, et D2, par rapport aux autres produits. La voie d'administration de la vitamine D n'influence pas son efficacité.

L'A.T10 dihydrotachystérol a cependant été utilisé chez 11 malades dont 9 fois avec succès. Les doses nécessaires sont comparables à celles de la vitamine D. L'action hypercalcémianté prédominante de l'A.T. 10 paraît exposer d'avance aux accidents d'intoxication.

Jusqu'ici, aucun autre traitement n'a eu d'efficacité lorsqu'il a été utilisé isolément. On a cependant signalé le rôle adjuvant d'un supplément de phosphore, qui se retrouve dans les essais de Fraser ; il en est de même du traitement alcalinisant.

b) INFLUENCE DU TRAITEMENT "INEFFICACE" ANTERIEUR

Il est bien évident qu'en dehors des cas

familiaux chez lesquels on "guette" l'apparition de la maladie, la grande majorité de rachitismes vitamino-résistant n'est reconnue qu'après une période thérapeutique dont l'inefficacité conduit au diagnostic.

Il est dès lors permis de se demander si les modalités de ce traitement antérieur ne sont pas responsables des aspects cliniques et biologiques si divers que l'on est amené à constater ultérieurement.

Dans 44 observations de la littérature où le traitement est détaillé, on peut constater :

Etude de la "prophylaxie" dans la littérature

Doses		Groupe I 9 cas de 1000 U/j	Groupe II 15 cas 1000- 5000 U/j	Groupe III 14 cas 5000 - 20000 U/j	Groupe IV 6 cas + de 20000 U/j
Gravité du rachitisme	V	+à +++	+à +++	+à +++	+à +++
	M	++	++	+	+
Calcémie	V	82 à 108	72 à 108	87 à 110	87 à 110
	M	95	95,5	99,6	108
Phosphatémie	V	15 à 30	13 à 30	19 à 39	28 à 34
	M	23	24,4	25,5	26
Phosphatases alcalines	V	3 à 75	6 à 61	8 à 65	8 à 27
	M	19	28	33	15

V = Valeurs extrêmes

M = Moyenne

- que ce traitement antérieur n'influence pas la gravité des lésions osseuses ;
- qu'il influence, par contre, le taux de la phosphatémie qui est plus élevé chez les enfants ayant reçu d'assez fortes doses de vitamine D ;
- qu'il peut également influencer le taux de la calcémie qui est nettement plus élevé dans le groupe ayant reçu plus de 20.000 U.I./j.

Ainsi, l'importance d'un traitement antérieur, même radiologiquement inefficace, peut certainement modifier profondément le profil biologique et rendre son interprétation très délicate.

A la suite de ces constatations, 32 observations, où le traitement antérieur avait été relativement modéré, (moins de 10.000 U.I./j) ont été analysées de très près.

Il apparaît alors nettement :

- que les cas légers ont une calcémie normale, une phosphatémie basse, une calciurie et une phosphaturie pratiquement normales, une clearance phosphatée légèrement augmentée ;
- que les formes graves ont une calcémie plus ou moins abaissée, une phosphatémie moins basse que dans les cas précédents, une calciurie basse, une phosphaturie et une clearance phosphatée élevées. Il s'agit, le plus souvent, d'enfants de moins de 5 ans.

Cette différence confirme l'impression don-

née par l'étude de l'ensemble des observations.

c) MODALITES DU TRAITEMENT CURATIF

Il a paru intéressant d'étudier la dose totale de vitamine D nécessaire pour obtenir la remontée du phosphore sanguin, le début et la fin de la guérison radiologique (compte tenu des séquelles à son maintien).

La dose nécessaire pour remonter la phosphatémie a varié de 7 à 14 millions d'U.I. (150.000 à 600.000 U.I. par jour). Cette remontée a été d'autant plus rapide que la dose quotidienne a été plus forte.

La dose nécessaire pour obtenir les premiers signes de recalcification a varié de 7 à 24 millions d'U.I.

La guérison totale a été obtenue après l'administration de 18 à 32 millions d'unités.

Il n'existe pas de rapport entre ces doses et les traitements antérieurs.

Le traitement d'entretien a varié entre 30.000 et 60.000 U.I. par jour selon les sujets, avec une légère augmentation au cours de l'hiver. Ce ne sont pas les formes initialement les plus graves qui nécessitent les doses d'entretien les plus élevées.

Dans la littérature les modalités de ce traitement sont très difficilement analysables et souvent mal précisées. L'absence de recul dans bien des observations ne permet

pas de juger de l'efficacité du traitement d'entretien.

Si certains auteurs constatent l'apparition de signes de guérison, alors que la phosphatémie n'a que peu augmenté, la plupart notent une élévation franche. Les doses totales nécessaires pour obtenir cette élévation varient de 1 à 40 millions d'unités. Les premiers signes de guérison radiologiques apparaissent après l'administration de 1 à 50 millions d'unités et la dose nécessaire pour la guérison totale varie de 5 à 400 millions d'unités. Ces doses n'ont pas été administrées dans des délais semblables, mais, en les rapportant à l'unité de temps, la variation est la même. Le degré de gravité de la maladie ne permet pas de préjuger de la dose totale de vitamine D nécessaire. Il est cependant permis de se demander, devant une telle disproportion des doses utilisées, si les critères de guérison étaient identiques, car les doses d'entretien proposées varient de 1.000 à 500.000 U.I. par jour, et ces deux extrêmes paraissant incompatibles soit avec l'efficacité, soit avec la bonne tolérance.

Tous les auteurs sont d'accord pour considérer ce traitement comme un traitement substitutif qu'il faut prolonger jusqu'à l'achèvement de la croissance.

d) EFFETS DU TRAITEMENT

L'un des meilleurs signes de début de guérison est l'amélioration de l'état général, du comportement et de l'appétit. Chez le grand enfant l'asthénie et les douleurs articulaires disparaissent. Par contre, les

déformations métaphysaires s'améliorent plus lentement. Les incurvations diaphysaires constituent le plus souvent une séquelle.

La reprise de la croissance staturale est souvent l'un des effets les plus spectaculaires.

Dans 9 observations de la littérature où des mensurations au cours de l'évolution ont été rapportées, on trouve 5 améliorations de la croissance staturale, 2 persis- tances du retard et 2 aggravations. La pous- sée de croissance pubertaire a lieu tardive- ment, mais normalement.

Au point de vue radiologique, les signes de guérison sont identiques à ceux du rachi- tisme carentiel, mais il persiste des anoma- lies de la trame osseuse (trame grossière grillagée, en réseau) et des déformations des os longs.

Au point de vue biologique, l'élévation de la calcémie est généralement peu impor- tante. Sa surveillance est indispensable, car elle permet de fixer les limites de to- lérance au traitement, mais elle ne permet pas de juger de son efficacité. Il en est de même de la calciurie dont l'élévation au- delà des chiffres normaux peut constituer un signe d'alarme avant l'apparition d'une hypercalcémie.

Dans l'ensemble des observations, les phosphatases alcalines s'abaissent, sans toutefois atteindre des chiffres normaux. La phosphaturie évolue de façon variable selon les cas, mais la clearance des phos-

phates s'abaisse constamment, de même que le pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore s'élève.

Cette élévation en rapport avec l'élévation de la phosphatémie est d'autant plus franche et rapide que la phosphatémie initiale est plus élevée et le traitement quotidien plus intensif. Elle est alors obtenue pour une dose totale de vitamine D relativement moindre. Il est cependant intéressant de noter que, dans ces cas, la dose totale de vitamine D nécessaire pour la guérison complète est significativement plus importante. On peut se demander si l'emploi immédiat de très fortes doses de vitamine D n'entrave pas dans une certaine mesure la réparation osseuse.

Les bilans, effectués sous traitement, montrent à l'évidence que de fortes doses de vitamine D assurent, par la réduction du calcium fécal, un bilan largement positif permettant la guérison.

e) OSTEOTOMIES

Des ostéotomies de redressement sont fréquemment nécessaires pour corriger des incurvations persistantes qui peuvent rendre la marche difficile ou impossible. Elles ont été pratiquées à des âges très différents et, dans de nombreux cas, elles ont été suivies de rechutes.

Dans la littérature, une telle intervention a été pratiquée dans 52 cas sur 161 enfants entre 3 ans $\frac{1}{2}$ et 14 ans $\frac{1}{2}$. Sur 25 cas étudiés avec recul, il y a 12 corrections définitives et 13 rechutes. Toutes les rechutes ont lieu

avant 11 ans, malgré un traitement d'entretien plus ou moins important. Les corrections effectuées entre 10 et 13 ans et suivies d'un traitement d'entretien ont été définitives.

Durant l'immobilisation sous plâtre après l'ostéotomie, l'évolution de la calcémie et de la phosphatémie doit être suivie. Pour éviter les symptômes d'intoxication par la vitamine D, on doit interrompre le traitement 1 mois avant et 2 mois après l'intervention.

f) ACCIDENTS D'HYPERVITAMINOSE D

Les accidents d'hypervitaminose D sont fréquemment observés par suite du faible écart entre les doses efficaces et les doses "toxiques". 20 cas sont relevés dans la littérature ; 16 d'entre eux recevaient une dose d'entretien de vitamine D supérieure ou égale à 100.000 U.I./jour. Les symptômes en ont été typiques à l'exception toutefois de 2 cas où la calcémie est demeurée normale. Tous ont connu une évolution favorable et sans séquelles, après arrêt momentané du traitement. Des faits analogues, dont 1 cas sans hypercalcémie, ont été constatés dans nos observations.

g) RECHUTES

Liées à un arrêt intempestif du traitement ou à son insuffisance, les rechutes sont assez fréquentes.

Dans la littérature, on retrouve 19 cas où de telles rechutes sont signalées ; il s'agit presque toujours d'une atteinte sévère

cliniquement et radiologiquement nécessitant d'ailleurs des doses de vitamine D supérieures à celles du traitement initial.

-:-

CHAPITRE V

--:-

DISCUSSION ET CONCLUSIONS-ESSAIS DE DISSOCIATION DU RACHITISME VITAMINO-RESISTANT IDIOPATHIQUE

--:-

Les études génétiques avaient suggéré plusieurs modes de transmission différents. Les différences de gravité clinique, la variabilité des symptômes biologiques devaient conduire logiquement à des essais d'individualisation.

C'est ainsi que P. ROYER distingue un type I où les signes sont modérés, et où l'aspect grillagé de la trame osseuse est net ; ces cas sont souvent sporadiques ou familiaux avec transmission mère-fille, mère-fils et père-fils. Les doses efficaces de vitamine D sont le plus souvent supérieures à 5 mg/j et les résultats incomplets. Dans le type II, les signes cliniques sont intenses avec fractures il s'agit de cas sporadiques; 1 à 2 mg de vitamine D par jour suffisent pour obtenir d'excellents résultats.

PRADER a décrit sous le nom de "rachitisme pseudo-carentiel héréditaire" une forme à transmission autosomique dominante avec début précoce, phosphatémie peu abaissée, hypocalcémie franche, hyperamino-acidurie, mauvaise réponse au traitement.

Il est, en fait, difficile de classer les observations de la littérature selon ces critères. Les observations rapportées se rapprochent plus facilement du type I sans s'y superposer exactement. On peut se demander, si la durée de l'évolution avant l'établissement du diagnostic, les traitements inefficaces administrés et d'autres facteurs d'ordre constitutionnel (réactivité parathyroïdienne) ne sont pas susceptibles de modifier l'aspect général de la maladie, qui aurait simplement plusieurs modes de transmission, à moins qu'il ne s'agisse de géopathies diverses ayant chacune leur transmission propre, mais affectant de la même façon le métabolisme phospho-calcique.

RAPPEL DES HYPOTHESES PATHOGENIQUES PROPOSEES

a) Selon ALBRIGHT, la carence calcique déclenche une réaction parathyroïdienne qui élève la calcémie, augmente la phosphaturie et abaisse la phosphatémie. Ce mécanisme est celui du rachitisme commun sensible à la vitamine D. Le mécanisme de la carence calcique n'est pas expliqué.

b) L'hypothèse d'une résistance acquise à la vitamine D n'a pas reçu de confirmation dans les faits observés jusqu'ici. Il en est de même de l'éventuelle résistance constitutionnelle par mécanisme immunologique.

c) L'élévation constante de la clearance des phosphates explique qu'on ait parlé de "diabète phosphaté" par analogie avec le syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Mais ce diabète phosphaté, calculé par le pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore, est réductible par la perfusion de calcium et

par le traitement par la vitamine D. Il se modifie avec un régime hyper ou hypo-phosphaté. Ces faits sont incompatibles avec un trouble primitif du tube rénal.

Ce diabète phosphaté pourrait n'être que le reflet de la réaction parathyroïdienne vis-à-vis de l'état de carence calcique et c'est à ce sujet que certains auteurs ont évoqué une hypersensibilité du tubule rénal à la parathormone.

d) L'hypothèse d'une maladie primitive de la trame protéique osseuse, évoquée sur des études histologiques, a contre elle de nombreux arguments : calcification normale in vitro d'un fragment d'os de malade, fixation massive du calcium sur le squelette lors des perfusions calciques, début de réparation osseuse par perfusion de phosphates.

e) Un trouble de l'absorption intestinale de la vitamine D ne peut être retenu car, à doses égales, l'administration parentérale de vitamine D n'est pas plus efficace que l'administration per os et l'activité vitaminique D du sérum est normale ou supérieure à la normale en pleine phase évolutive et s'élève normalement après administration orale de vitamine D.

ESSAI DE SYNTHÈSE

Plutôt que de chercher à opposer rachitisme carentiel vitamino-sensible et rachitisme vitamino-résistant idiopathique, il semble plus profitable de faire ressortir les points communs qui unissent ces deux maladies.

Cliniquement et radiologiquement, les aspects observés sont très proches, si l'on tient compte du fait fondamental suivant : dans le rachitisme commun, même non traité, l'évolution se fait spontanément vers la guérison du fait de l'efficacité de faibles doses de vitamines D dont la synthèse endogène parvient finalement à assurer un apport suffisant ; dans le rachitisme résistant, aucun signe de guérison ne peut apparaître spontanément et l'évolution se prolonge inéluctablement jusqu'à la fin de la croissance.

La clinique et la radiologie sont le plus souvent identiques. La date d'apparition des signes est un mauvais critère distinctif. Les difficultés du diagnostic, la nécessité de constater un échec thérapeutique aux doses usuelles font que les rachitismes résistants sont beaucoup plus des rachitismes reconnus tardivement que des rachitismes réellement "tardifs". (Il est à ce propos curieux de constater que la meilleure connaissance de la maladie fait que peu à peu son diagnostic est plus précoce et les formes dites "tardives" deviennent rares). Même la durée d'évolution a peu de valeur. On connaît également l'existence de formes prolongées de rachitismes dont les signes cliniques et radiologiques, particulièrement intenses, simulent le rachitisme vitamino-résistant et qui, cependant, guérissent par une vitaminothérapie banale. Il n'est qu'à se reporter aux ouvrages classiques pour voir combien ont été longtemps imprécises les frontières entre rachitismes dits tardifs et rachitismes résistants. Il serait tout aussi facile de décrire des formes "pseudo-carentielles du rachitisme vitamino-résistant".

L'hypotonie musculo-ligamentaire qu'on a voulu propre au rachitisme commun se retrouve dans bon nombre de cas de rachitismes résistants. Il en est de même des incurvations diaphysaires et des retards de croissance. Les aspects anormaux de la trame osseuse ne sont vraisemblablement que des conséquences de l'évolution prolongée de la maladie.

Au point de vue génétique, le caractère familial de certains rachitismes vitamino-résistants a permis de soupçonner la possibilité d'une erreur innée du métabolisme dont la transmission reste encore très discutée. Il n'est pas douteux, par ailleurs, qu'un terrain particulier semble favoriser l'apparition du rachitisme carentiel. Cela suggère une prédisposition individuelle. Il est cependant impossible, sur le plan génétique, de vouloir confondre ces deux maladies. A notre connaissance, le rachitisme carentiel n'est pas plus fréquent dans les familles de rachitisme vitamino-résistant que dans les autres. Il est tout de même intéressant de noter que ces deux maladies, liées d'une façon ou d'une autre à la vitamine D, ont dans certains cas un caractère familial.

En ce qui concerne la biologie, les anomalies peuvent revêtir des aspects très divers. Ceci n'étonne plus, quand on songe à tous les facteurs qui sont susceptibles de les influencer : durée, degré, gravité de la maladie, intensité de la réaction parathyroïdienne, essais thérapeutiques divers ... Cette variabilité se retrouve dans le rachitisme commun ; notons en outre que la fréquence de l'hypophosphatémie est identique dans les deux formes de la maladie.

La résistance de l'hypophosphatémie au traitement vitaminique D, même intensif, sa persistance relative, même en cas de guérison clinique et radiologique, ont été longtemps considérées comme un caractère particulier. Ce fait conserve une certaine valeur diagnostique. Il n'a pas d'implication pathogénique, car il peut s'expliquer de diverses façons.

Le traitement tend à remonter la phosphatémie, d'une part en réduisant la phosphaturie, d'autre part en améliorant l'absorption intestinale des phosphates par suite de l'augmentation de l'absorption du calcium. Mais une part importante de ce "bénéfice" en phosphates va se fixer sur le squelette. On sait, par ailleurs, que l'équilibre phosphatémique n'est réglé par la parathormone que par l'intermédiaire de la calcémie dont seules les variations tendent à freiner ou à stimuler le fonctionnement des parathyroïdes. Toute élévation de la calcémie s'accompagne d'un fléchissement de la phosphatémie et vice versa.

La fréquence relativement moindre de l'hypocalcémie au cours des rachitismes résistants est certaine. Au cours de l'avitaminose D, ce symptôme courant peut être lié, soit à une absence de réaction parathyroïdienne devant la carence calcique (hypocalcémies précoces), soit à un épuisement extrême du stock calcique osseux (hypocalcémies tardives). On conçoit qu'au cours des rachitismes résistants seules la seconde éventualité puisse s'observer, puisque l'existence même de la maladie implique que ces sujets ont des parathyroïdes qui fonctionnent normalement ou même exagérément.

L'hyperaminoacidurie est plus rare dans le rachitisme résistant que dans le rachitisme commun, mais on sait depuis les travaux de VIS et de VISA-KORPI qu'elle est du même type dans les 2 cas et reflète, non pas une anomalie tubulaire, mais une souffrance cellulaire liée à la carence ou à l'inefficacité de la vitamine D.

L'activité vitaminique D du sérum est généralement basse avant tout traitement dans les deux formes de rachitismes. Elle peut être également normale ou supérieure à la normale, aussi bien dans un rachitisme commun que dans un rachitisme résistant, mais, dans ce dernier cas, les taux nécessaires pour obtenir la guérison sont infiniment supérieurs à ceux qu'exige le rachitisme carentiel commun.

Sur le plan histologique, les études faites au niveau des cartilages de conjugaison montrent dans le rachitisme résistant des lésions comparables à celles du rachitisme carentiel. L'étude de l'os compact dans le rachitisme résistant révèle une structure osseuse anormale qui rappelle à certains auteurs celle de la maladie de Paget. Ceci n'est pas retrouvé dans le rachitisme carentiel ; cette anomalie est surtout visible tardivement à un stade où aucun rachitisme carentiel n'a jamais été examiné.

On se trouve donc, en cas de rachitisme vitamino-résistant idiopathique, en présence de symptômes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques qui, examinés de très près, n'ont pas de caractères fondamentalement différents de ceux du rachitisme

commun et peuvent relever dans leur totalité d'une carence calcique et de la correction par la vitamine D.

L'activité vitaminique D normale ou élevée du sérum, après administration per os de doses habituelles, élimine formellement l'hypothèse d'un trouble d'absorption intestinale de la vitamine D.

Les hypothèses pathogéniques les plus plausibles sont donc :

- soit une insensibilité relative de la cellule intestinale à la vitamine D ;
- soit un trouble de son transport dans l'organisme diminuant son activité au niveau des récepteurs ;
- soit un trouble du métabolisme de cette vitamine dans l'organisme la rendant inactive sur les organes effecteurs et, tout particulièrement, sur la muqueuse intestinale.

Ces deux dernières hypothèses auraient l'avantage de pouvoir rendre compte de la résistance à la vitamine D du rachitisme secondaire, de la cystinose du syndrome de Toni-Debré-Fanconi, et de la tyrosinose atypique.

Bilan phospho-calcique sous traitement

<u>Auteurs</u>	<u>Rétention avant traitement</u>		<u>Sous traitement</u>	
	Ca/mg	P/mg	Ca/mg	P/mg
De HAAS (29)	- 30	- 40	+ 317	+ 232
	+155	+ 54	+ 360	+ 173
	- 25	+ 71	+ 129	+ 181
ALBRIGHT (3)	+200	+190	+ 550	+ 480
FREEMAN (58)	+440	+560	+1470	+1210
HIGMANN (81)	+375	+121	+ 403	+ 105
SAVILLE (6 cas) (161)	+170	+ 80	+ 460	+ 240
WINBERG (183)	-100	+3000	+ 100	+3500
ROYER (151)	+ 14	+ 176	+ 163	+ 26
Van CREVELD (179)	+ 74	+ 91	+ 489	+ 181
	+613	+ 1605	+ 942	+1235
				Vit.D 200.000 U.I./j 1.500.000 U.I./j 100.000 U.I./j 10 gt/j viostarol AT10 5-10 mg/j 4.000.000 U.I./j 600.000 U.I./j 240.000 U.I./sem. AT10

CONCLUSIONS

-:-

Au terme de cette étude, il semble qu'on ne puisse démontrer de façon formelle une opposition entre rachitisme carentiel commun et rachitisme vitamino-résistant.

Ce dernier ne s'individualise que par la nécessité d'élever la posologie vitaminique D à des niveaux 10 à 20 fois supérieurs à la normale, cette réponse thérapeutique difficile étant probablement liée, soit à un manque de sensibilité des récepteurs surtout intestinaux, soit à un trouble du métabolisme de la vitamine D.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ANTENER I.

Dosage biologique de la vitamine D
à l'aide du Ca^{45} .
Bull. Soc. Suisse Chim. Clin. 1960,
1, n°2.

AUBERT J.P., MILHAUD G.

Méthode de mesure des principales
voies du métabolisme calcique chez
l'homme.
Bio. Biophys. Acta, 1960, 39, 122.

CALCAGNO P.L., RUBIN M.I.

Vitamine D résistant rickets with
amino-aciduria and without hyper-
phosphaturia.
Amer. J. Dis. Child. 1960, 100, 716.

CORBEEL L.

A propos d'un cas de rachitisme héréditaire avec diabète phosphaté.
Acta Paed. Beg. 1960, 14, 2, 99.

FANCONI G., GIRARDET P.

Familiarer persistierender Phosphor
Diabetes mit D vitamin resistener
Rachitis.
Helv. Paed., Acta 1952, 7, 14.

FATEEVA E.M., TATOCENKO V.K.

Vitamin D resistant rickets.
Pediat. Moskva 1960, 38, 9, 51-58.

FIELD H., REISS E.

Vit. refract rickets. The effect of
Ca infusion on P reabsorption.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1087.

FONTAN VERGER, MARC., ETCHEVERRY

Rachitisme vitamino-résistant familial,
hypophosphatémie.
J. Méd. Bordeaux et S.60, 1960, 10,
1053.

FREDERICH A.

Rachitisme vitamino-résistant avec
hypophosphatémie, contribution à l'étu-
de de la nosologie des diabètes phos-
phatés.
Pédiatrie, 1962, 17, 507-520.

GENTIL C., HABIB R., Le Ran VINH, COLIN J.,
GABILAN J.C., COURTECUISSE V., ALAGILE D.,
LELONG M.

Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie
et protéinurie.
Ann. Pédiatr. 1962, 38, 166.

HARRISSON H.E., HARRISSON H.C.

In vitro studies of calcium transfer
across the intestinal wall.
Amer. J. Dis. Child 1960, 100, 704-705.

HENNEMANNE G.

Aspects et corrélations du métabolisme
phospho-calcique dans le rachitis-
me commun.
Mém. Ass. Etranger, Paris 1960.

JEUNE M., CARBON R., FREDERICH A., FREYCON F.

Rachitisme vitamino-résistant hypophospha-
témique familial avec craniosténose.
Pédiatrie, 1962, 17, 521-529.

JEUNE M., ISSA N.

Sur la fréquence actuelle du rachitisme commun de la première enfance.
Lyon Méd. 1962, 203, 6, 323-332.

LELONG M., COLIN J., PAUPE J., GENTIL C.,
CANLORBE P., HENNEMANNE G.

Calcium et phosphore plasmatiques
et urinaires au cours du rachitisme
commun.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.),
1961, 37, 9, 529-543.

LELONG M., CANLORBE P., PAUPE J., GENTIL C.,
HENNEMANNE G.

Circonstances d'apparition du rachitisme commun.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 1961,
37, 9, 547-556.

LELONG M., CANLORBE P., PAUPE J., COLIN J.,
GENTIL C.

La calciurie physiologique du nourrisson.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat. n1962,
38, 1125-1129.

LICHTWITZ A., SEZE S., HIOCO D., BORDIER P.,
WELFLING J.

Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéo-malacies de l'adulte avec hypophosphorémie et vitamino-résistance.

Sem. Hôp. Paris 1960, 36, 1255.

MARTIN F.

A propos d'un cas de rachitisme vitamino-résistant.

Thèse Médicale Lyon 1961, Bosc Edit.,
64 p.

MATHIEU H.

Etudes sur les rachitismes vitamino-résistants hypophosphatémiques idiopathiques de l'enfant.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, 77, 1, 373-387.

MILHAUD C., JOB J.C., GENTIL C.,

Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca^{45} : le rachitisme vitamino-résistant idiopathique. Rev. franç. étud. clin. biol. 1962, VII, sous presse.

MILHAUD G., AUBERT J.F.

Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca^{45} . Symp. Intern. sur la lithiase calcique, Vittel, juin 1962.

NORDIO S., De PRA M.

La clearance rénale de l'acide citrique dans quelques maladies de l'équilibre phosphore-calcium. Une nouvelle forme de rachitisme avec diabète rénal critique.

Minerva Pédiat., 1960, 12, 936-940.

PAUPE J., GENTIL C., ANTENER I.

Mesure de l'activité vitaminique D. Premiers résultats obtenus au cours des désordres phosphocalciques chez l'enfant.

Cahier Coll. Méd., 1961, 9.

PRADER P.

Die hereditäre hypophosphatémische vitamin D resister Rachitis (phosphat diabetes).

Problèmes actuels Pédiat., 1960, VI, 337.

PRADER A., ILLIG R., HEIRERLI E.

Eine besondere form der primäre vitamin D resistanten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal, dominanten Erbgang : die hereditäre pseudo-Mangel-Rachitis - Helv. Ped. Acta, 1961, 16, 452-468.

PROBST J.H.

Vitamin D resistant rickets.
Acta Paed., 1961, 20, 147.

ROYER P.

Exploration biologique du métabolisme calcique chez l'enfant.
Helv. Ped. Acta 1961, 16, 320.

ROYER P., MATHIEU H., GERBEAUX S.,
FREDERICH A., RODRIGUEZ-SORIANO J., DARTOIS A.M
CUISINIER P.

L'hypercalciurie idiopathique avec
babisme et atteinte rénale chez l'enfant.
Ann. Pédiat. 1962, 38, 147.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

